

**Über den Effekt von Aethylpapaverin
auf die Lungenfunktion und das Blutdruckverhalten
bei Gesunden und Kranken**

von

Manfred Schwerin

aus

Königsberg

1973 № 218



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548407_0025

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. C. Korth

**Über den Effekt von Aethylpapaverin
auf die Lungenfunktion und das Blutdruckverhalten
bei Gesunden und Kranken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Manfred Schwerin

aus

Königsberg



Dekan: Professor Dr.Dr. H. Pauly

Referent: Professor Dr. A. Köhler

Korreferent: Professor Dr. C.Korth

Tag der mündlichen Prüfung 8.Mai 1973

Herrn Professor Dr. med. C. K o r t h danke
ich für die Übernahme des Referats und für
die Möglichkeit, die Untersuchungen an seiner
Klinik durchführen zu dürfen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn
Prof. Dr. med. J. A. K ö h l e r bedanken
für die Überlassung des Themas und seine Hilfe,
die er mir bei der Durchführung dieser Arbeit
stets gewährt hat.

I N H A L T

	Seite
Einleitung	1
Krankengut und Methodik	5
Ergebnisse	7
Verträglichkeit	9
Diskussion der Ergebnisse	9
Zusammenfassung	13
Literaturverzeichnis	19

EINLEITUNG

Unter den Medikamenten zur Behandlung der Koronarinsuffizienz sind in letzter Zeit zunehmend Berichte über Wirkungen und Nebenwirkungen von antiarrhythmisch wirkenden Substanzen bekannt geworden. Die Güte der Koronardurchblutung ist durch das Verhältnis

$$\frac{\text{cm}^3 \text{ Koronarvolumen/min}}{\text{cm}^3 \text{ Sauerstoffverbrauch/min}}$$

bestimmt (8). Demnach wird eine Ischämie des Herzmuskels durch das Mißverhältnis von koronarer Durchblutung und Sauerstoffbedarf hervorgerufen. Für die Behandlung der Koronarinsuffizienz folgt daraus, daß ein ideales Koronartherapeutikum möglichst zwei pharmakologische Eigenschaften, nämlich die Erhöhung der Blutangebotes und die Senkung des O_2 Bedarfs, in sich vereinigen sollte.

Die Steigerung der Blut- bzw. der Sauerstoffzufuhr ist in erster Linie durch koronar erweiternde Mittel zu erzielen. Hierzu zählen als bedeutendste Gruppe die Nitrite (26). Sie führen zu einer kurzdauernden koronaren Mehrdurchblutung, ebenso nimmt der periphere Widerstand ab, das Lungenblutvolumen wird kleiner, der Lungenkapillardruck niedriger. Damit wird das Herz wesentlich entlastet, so daß die Herzarbeit abnimmt, sich der Sauerstoffverbrauch verringert. (3)

Der koronare Zustrom steht jedoch unter der Einwirkung des Sympathikus, der über die Katecholamine erregt wird. Zu ihnen zählt man Noradrenalin, Adrenalin und Isopropylnoradrenalin. Nach AHLQUIST (1) unterscheidet man zwei verschiedene Rezeptoren für adrenergische Reize: Die α -Rezeptoren, die vorwiegend den Tonus der peripheren Gefäße regulieren und die β -Rezeptoren, durch die der Einfluß auf das Herz übermittelt wird. Seit 1958 (28) kennt man Substanzen, die eine selektiv blockierende Wirkung auf die β -Rezeptoren ausüben. Diese β -Sympatholytika oder

adrenergischen β -Rezeptorenblocker wirken als Antagonisten der β -Rezeptoren, indem sie die Katecholamine (vorwiegend das Isopropylnoradrenalin) in ihrer direkten Wirkung auf das Myokard durch kompetitive Verdrängung neutralisieren (23). Es tritt somit unter diesen Medikamenten eine positive Schutzfunktion gegenüber erhöhten Sympathikusreizen (z.B. Stressituationen) auf (30).

Heute sind bereits mehr als 30 solcher Substanzen bekannt, z.B.: Pronethalol, Propranolol, Alprenolol, Praktolol, Pindolol, Oxprenolol, K6 592. Neben der therapeutisch erwünschten antiarrhythmischen Wirkung sowie der Indikation bei Angina Pectoris und Tachykardien wird einhellig allen Präparaten ein mehr oder weniger großer bronchokonstriktorischer Effekt zugeschrieben. Dieser Mechanismus erklärt sich durch die Ausschaltung der adrenergen Hemmwirkung auf die glatte Bronchialmuskulatur, so daß es durch eine Konstriktion zu einer Erhöhung der Atemwegswiderstände kommen kann. (23)

Genauere Untersuchungen liegen von HERXHEIMER und LANGER (13) vor, die an Hand von typischen spirometrischen Befunden eine Verminderung der Vitalkapazität festgestellt haben. Nach Darreichung eines 5%igen Propranolol-Aerosols wurde bei 5 Asthmatikern eine Verminderung der Vitalkapazität um durchschnittlich 36,8 % festgestellt.

Nach HAMM, HUNEKOHL und SCHMIDT (11), die Gesunde und Lungenerkrankte nach i.v.-Gabe von K6592 spirometrisch untersuchten, schwankten die Werte der Vitalkapazität bei den Gesunden nur unwesentlich, bei den Kranken war eine Abnahme um 10 % zu registrieren. Bei Asthmatikern konnte sogar eine Abnahme der spirometrischen Größen um 25 % festgestellt werden. In einigen Fällen ereigneten sich regelrechte Asthmaanfälle. Eine weitere Untersuchung von MEIER, LYDTIN und ZÖLLNER (24) mit K6592 zeigt nach oraler Gabe (50 mg) 60 min später eine mittlere Abnahme der Vitalkapa-

zität um 210 ml bei 8 Fällen.

Als weitere Nebenwirkungen der β -Rezeptoren-Blocker wird ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks aufgeführt, neben verschiedenen Unverträglichkeitsreaktionen (siehe später unter Nebenwirkungen). LYDTIN stellte nach oraler Applikation von 60 - 80 mg Propranolol eine Verminderung des systolischen Blutdruckes im Mittel um 18 mmHg, des diastolischen um 15 mmHg fest (10). HAMM et al. berichten nach i.v.-Gabe von 10 mg K0592 an 16 Lungenkranken über eine systolische Blutdrucksenkung um durchschnittlich 15 - 20 mmHg, in zwei Fällen sogar um 25 mmHg. Die Messungen an Gesunden zeigten keine größere Änderung der Mittelwerte über $\pm 5\%$ hinaus (11). An Nebenwirkungen wird häufiger leichte Müdigkeit angegeben.

Nach ROSENKRANZ (29) konnte bei Steh-Versuchen an 8 Patienten, die mit Pindolol (Handelsname Viskin) 5 mal tägl. vorbehandelt waren, kein eindeutiger Abfall des Blutdrucks gemessen werden. Bei Belastung fällt bei der gleichen Gruppe der systolische Blutdruck signifikant ab. Der diastolische Blutdruck verhält sich einheitlich. Nach M. KÖHLER (19) wurde nach i.v.-Gabe desselben Medikamentes bei 10 Patienten (keine Lungenkranke) eine mittlere arterielle Blutdruck-Abnahme um $-3,1\%$ registriert.

MEIER, LYDTIN und ZÖLLNER (24) stellten nach oraler Gabe von 60 mg K0592 60 min später einen um im Mittel auf $-9,4$ mmHg verringerten systolischen Blutdruck und auf $-7,2$ verringerten diastolischen Blutdruck an 16 Patienten fest.

Nach LANG (20) betrug bei 20 älteren Probanden, die 6 mg Propranolol bzw. 0,6 mg Pindolol i.v. erhalten hatten, bei 3 Fällen von Belastungsinsuffizienz der systolische Blutdruck-Abfall $-4,1$ bzw. $-4,2\%$, der diastolische $-1,8$ bzw. $-7,4\%$.

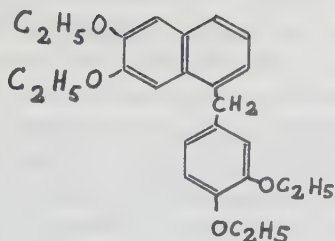
Neben den spezifischen β -Rezeptoren-Blockern werden in letzter Zeit Substanzen mit kombinierter β -Rezeptoren-blockierender und gefäßerweiternder Wirkung beschrieben. Hierzu gehören Prenylamin und Iproveratril (7).

In Papaverin und seinen Derivaten liegt eine Substanz vor, die, wie die pharmakologische Prüfung gezeigt hat, eine gefäßdilatierende Wirkung besitzt. Im Gegensatz zu den oben erwähnten β -Rezeptoren-Blockern beruht hier die Wirkung in einem direkten Angriff auf die glatte Muskelfaser. (Gefäße, Bronchien, Magen-Darm, Uterus, Harnwege) (2). Bekannt ist die spasmolytische Wirkung auf alle glattemuskulären Organe im Bereich des Verdauungstraktes (21). Versuche am Meerschweinchen und Kaninchendünndarm wurden von anderen Verfassern beschrieben (21, 16).

Chemisch gesehen handelt es sich bei Papaverin um Tetramethoxybenzylisochinolin (12). Es wurde im Jahre 1848 von Merk als Opiumalkaloid entdeckt. (2) Da es keine narkotisierende Wirkung zeigte, blieb es als Arzneimittel 50 Jahre lang so gut wie unbekannt.

1910 wurde von PAL (27) erstmals die spasmolytische Heilkraft des Papaverin erkannt. In der Folgezeit gelang es bald, das Papaverin synthetisch herzustellen, und es wurden andere wirksamere (6, 12) Verbindungen gefunden, z.B.: Eupaverin alt (1932), Eupaverin neu (1949), Octaverin, Chinoparin, No-Spa (1962) und Perparin (Generico Name Ethaverin), identisch mit Aethylpapaverin (6), dessen Wirkung in der folgenden Arbeit beschrieben wird. Die chemische Bezeichnung lautet 6,7-Diäthoxy-1-(3,4 diäthoxybenzyl)-isochinolin, mit einem Molekulargewicht von 395, 48, es liegt in Form eines weißen kristallinen Pulvers vor.

Strukturformel:



Bereits 1932 liegen Berichte über klinische Prüfungen vor. (2) BERKESY berichtet über eine kurzdauernde Blutdruck-Senkung um 8-20 mmHg bei 4 Fällen, sowie über eine spasmolytische Wirkung von Perparin nach i.v.-Gabe und oraler Applikation beim Menschen. Weiterhin wird eine vorteilhafte Wirkung bei Atembeschwerden und Angina Pectoris erwähnt. (2, 6, 15). Nach neuesten tierexperimentellen Untersuchungen besitzt Aethylpapaverin β -Rezeptoren-blockierende und antifibrillatorische Myocardefeffekte. Diese Wirkung wird durch eine fortschreitende Methylierung und insbesondere Aethylierung des Grundkörpers Papaverin erklärt. (9)

In der folgenden Arbeit wird die Frage untersucht, inwieweit Aethylpapaverin einen Effekt auf den Tonus der Bronchialmuskulatur zeigt. Gleichzeitig wurde das Blutdruckverhalten kontrolliert.

KRANKENGUT UND METHODIK:

Es wurden insgesamt 42 Personen untersucht. Dieses Kollektiv teilen wir in eine Gruppe von 30 Gesunden und 12 Kranken Patienten ein. Bei 4 Patienten dieser Gruppe handelt es sich um Asthmatiker. Das Durchschnittsalter betrug 23,6 Jahre bei den Gesunden bzw. 58,4 Jahre bei den Kranken. Nachdem die Patienten mit den technischen Problemen der

Spirometrie an dem Vitalographen vertraut gemacht wurden, wurde zunächst 5 bis 10 mal der Atemstoßtest durchgeführt, um einen Übungseffekt zu vermeiden. Als Ausgangswert wurden 3 im Abstand von 5 min durchgeführte Messungen herangezogen. Danach erhielten die Patienten 1000 mg Aethylpapaverin per os, 30 und 60 min nach dieser Zeit wurden die spirometrischen Werte wiederum in 3 Versuchen kontrolliert. In Anlehnung an LYDTIN (24) zeigte sich, daß diese Zeiten am besten für eine Änderung der Lungenfunktion geeignet sind. Vorausgegangen waren 9 Versuche an gesunden Patienten mit der therapeutischen Dosis von 500 mg Aethylpapaverin per os, es zeigte sich hierbei eine zu geringe Veränderung der Vitalkapazität, so daß die Dosis verdoppelt wurde. Sämtliche Versuche wurden im Stehen durchgeführt, wobei jeweils vor dem Atemstoßtest die Blutdruck-Messung mit einem Quecksilbermanometer auskultatorisch vorgenommen wurde.

Bei allen Patienten wurde die Veränderung der forcierten Vitalkapazität geprüft. Diese Größe wird von anderen Autoren (11, 24) ebenfalls zur Feststellung einer Bronchokonstriktion herangezogen. Weiterhin wurde die F.M.F. (forcierte mittlere expiratorische Fluß-Rate nach LEUALLEN und FOWLER) bestimmt. Diese Größe (Einheiten in ml/sec.) beinhaltet die Durchschnittsgeschwindigkeit des Gasflusses innerhalb der mittleren 2 Viertel des Volumensegmentes eines forcierten expiratorischen Spirogramms (siehe Abb. 1), d.h. 25 % bis 75 % des Volumens der forcierten Vitalkapazität. Für Verschlußdefekte der kleinsten und kleinen Luftwege ist diese Größe am empfindlichsten beeinflussbar. Außerdem wurde das F.E.V.₁, das forcierte expiratorische Volumen, auch TIEFFENAU-Wert genannt, über den Zeitraum der 1. sec gemessen. Diese Größe ist zur Erfassung des Grades einer Obstruktion der kleinen Luftwege geeignet, und entspricht dem von vielen Verfassern herangezogenen Atemgrenzwert. (11, 24) Die Berechnung erfolgt durch Multiplikation des F.E.V.₁ mit 37,5 = Atemgrenzwert.

ERGEBNISSE

1. Wirkung auf die Atmung:

a) 1. Gruppe

Gemäß Abb. 2 schwanken die Werte für die Vitalkapazität bei Gesunden nur geringfügig um den als 100 % gesetzten mittleren Ausgangswert. 30 min nach Applikation war lediglich eine mittlere Abnahme um -1,19 % festzustellen, ebenso zeigt der 60 min Wert mit -1,72 % keine eindeutige Veränderung. Zieht man zur weiteren Beurteilung die Werte der F.M.F. heran, so zeigt sich hier eine etwas größere Abnahme, da diese Größe auch empfindlicher auf eine Veränderung der Atemwege reagiert. Die Ergebnisse zeigen mit -3,5 % nach 30 min und mit -3,42 % nach 60 min jedoch ebenfalls nur eine geringfügige Veränderung. Auch die Werte des F.E.V.₁ zeigen mit -1,9 % nach 30 min und mit -1,8 % nach 60 min ein ähnliches Verhalten.

b) 2. Gruppe

Bei den lungenkranken Patienten tritt nach 30 min eine Abnahme der forc. Vitalkapazität um -1,55 % und nach 60 min um -3,04 % ein. Gegenüber den Lungengesunden ist die Abnahme der F.M.F. stärker ausgeprägt; so ist nach 30 min eine Abnahme um -6,09 % und nach 60 min um -10,25% zu registrieren. Auch die F.E.V.₁ nimmt mit -3,9 % nach 30 min und mit -6,2 % nach 60 min im Vergleich mit der 1. Gruppe stärker ab.

Greift man unter den 12 Kranken die 4 Asthmatiker als Gruppe heraus, so fällt hier eine Abnahme der F.M.F. nach 60 min um -14,8 % auf, die F.E.V.₁ ist mit -9,5 % auch um 3 % niedriger als bei den übrigen Kranken (Abb. 2).

2. Wirkung auf den Kreislauf:

Wie aus Abb. 3 hervorgeht, zeigt sich bei den meisten lungengesunden Versuchspersonen nach 30 min keine Senkung der Mittelwerte über ± 5 mmHg hinaus, lediglich bei 2 Patienten war eine systolische Abnahme um 15 - 20 mmHg zu registrieren. Der diastolische Blutdruck zeigte keine größere Abweichung als -5 mmHg, mit einer Ausnahme um -9 mmHg; in diesem Fall kam es auch zu Erbrechen. Nach 60 min ergibt sich in % ausgedrückt eine mittlere systolische Blutdrucksenkung um -5,6 % und um -2,2 % diastolisch. Eine Veränderung der Amplitude konnte somit nicht nachgewiesen werden.

In der 2. Gruppe reduzierte sich bei 4 von 12 Lungenkranken der systolische Blutdruck bereits nach 30 min um über 15 mmHg, im Mittel um -5,1 %. Der diastolische Blutdruck zeigte in einem Fall, wo sich der systolische bereits um -30 mmHg gesenkt hatte, eine Abnahme um -10 mmHg, schankte aber sonst geringfügig um ± 5 mmHg, im Mittel war eine Abnahme um -2,34 % zu verzeichnen.

Bei 11 von 12 Lungenkranken trat nach 60 min eine systolische Blutdruckabnahme um mehr als 10 mmHg auf, im Mittel um -10,7 %. In einem Fall betrug die Abnahme -35 mmHg. Hier verkleinerte sich auch der diastolische Blutdruck um 10 mmHg, bei 7 von 12 Patienten nahm er um mehr als 5 mmHg ab, im Mittel um -5,7 %.

Auch hier zeigen die Werte der gesonderten Gruppe mit den 4 Asthmatikern einen verstärkten Blutdruckabfall, nämlich um -9,2 % systolisch und -3,6 % diastolisch nach 30 min und um -14,3 % systolisch und -8,4 % diastolisch nach 60 min, so daß hier von einer Abnahme der Amplitude gesprochen werden kann.

VERTRÄGLICHKEIT:

Es sei noch einmal betont, daß jeweils die doppelte Menge der üblichen Dosis als Einzelgabe verabfolgt wurde. Von den 42 untersuchten Patienten gaben 28,6 % keinerlei Beschwerden an. Die Nebenwirkungen waren in der Regel geringfügig, wenn sie auch bei 22 Patienten, das sind 52,4 % in Form von Schwindel und leichter Müdigkeit in Erscheinung traten. 16.6 % aller Patienten klagten über Übelkeit, in 3 Fällen kam es zum Erbrechen, was in einem Fall zum Absetzen der weiteren Untersuchung zwang. Hier war auch der systolische Blutdruck von 115 auf 100 mmHg gefallen. An weiteren Nebenwirkungen ist ein Fall von Kopfschmerzen aufgetreten, sowie ein Fall eines Exanthemes an der Lippe, das wahrscheinlich durch eine Unverträglichkeit des Mundstückes hervorgerufen wurde. Diese Beschwerden ereigneten sich 40 bis 60 min nach der Applikation. Auffallend ist, daß bei den 3 Fällen von Erbrechen dies bereits 20 bis 30 min nach Einnahme auftrat. Andere Hinweise auf eine stärkere Vasodilatation traten nicht auf. Ebenso konnte eine hypästhesisierende Wirkung auf die Schleimhaut, wie sie von anderer Seite (27) beschrieben wird, nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich zu anderen Autoren (2) fällt eine ungünstigere Verträglichkeit auf, die jedoch auch durch die um das Doppelte über der empfohlenen therapeutischen Einzeldosis liegenden Medikation bedingt sein dürfte (Abb. 4). Es wird berichtet (2), daß Perparin per os, subcutan und i.v. verabreicht, keinerlei Nebenerscheinungen verursacht. Die zitierten Versuche wurden jedoch lediglich mit 0,12g Perparin durchgeführt, während in der vorliegenden Untersuchung 1000 mg per os gegeben wurden.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE:

Mit der verwendeten Methode ist am Patienten eine Wirkung auf die Bronchialmuskulatur nicht nachweisbar. Da sich die

Methodik als geeignet erwiesen hat (5, 17, 25), muß angenommen werden, daß eine Wirkung auf die Bronchialmuskulatur nur sehr gering ist. Die spiographischen Werte nach Aethylpapaverin schwanken nur unwesentlich um den Ausgangswert. Sie geben keinen Hinweis über eine mögliche Beeinflussung der Lungenfunktion. Diese Feststellung trifft besonders auf Lungengesunde Patienten zu. Da die durchschnittlichen prozentualen Abweichungen bei den Lungenkranke mit -10,2 und -6,2 % eine abnehmende Tendenz zeigen, muß angenommen werden, daß Aethylpapaverin geringgradig bronchokonstriktorisch wirkt.

Dieser Effekt kann eine Folge der direkten Wirkung des Präparates sein, da nach (9) bei Aethylpapaverin mit dem Auftreten von β -Rezeptoren-blockierenden Eigenschaften gerechnet werden muß. Dabei ist anzunehmen, daß durch fortschreitende Methylierung und insbesondere Aethylierung des Grundkörpers Tetrahydropapaverolin, die Aethyl-Derivate in kompetitiv angreifende Antagonisten umgewandelt werden können, die auf Grund einer besseren Haftfestigkeit die spezifischen β -Rezeptoren-Stimulantien Isoproterenol und Tetrahydropapaverolin kompetitiv verdrängen (9). Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang, daß die β -Rezeptoren Blockade bei Papaverin erst im toxischen Dosisbereich in den Vordergrund tritt, während Aethylpapaverin eine etwa 2-4 mal größere β -Rezeptoren-blockierende Wirkungsstärke besitzen soll. - bei einem Drittel der Toxizität des Papaverin. In Anbetracht der in der vorliegenden Untersuchung verabfolgten relativ hohen Einzeldosis von 1000 mg Aethylpapaverin scheint somit eine geringe bronchokonstriktorische Wirkung, analog einer β -Rezeptoren-Blockade möglich zu sein.

Andererseits kann die beobachtete geringgradige Bronchokonstriktion eine Begleiterscheinung des Blutdruckabfalls darstellen. Andere Autoren (2) berichten nach s.c.-Gabe von 40 mg Perparin (identisch mit Aethylpapaverin), über

eine Blutdruck-Senkung von 8-20mmHg bei 4 Fällen, in einem weiteren Fall um eine geringere und in einem Fall um eine fehlende Blutdrucksenkung. Diese Ergebnisse stimmen mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Werten überein. Da in der 1. Gruppe vorwiegend Studenten und Krankenschwestern mit einem Durchschnittsalter von 23,6 Jahren untersucht wurden, muß angenommen werden, daß bei diesen Fällen eine durch Vasodilatation verursachte Blutdruck-Senkung auf Grund der juvenilen Kreislaufverhältnisse, voll kompensiert wurde. Für diese Annahme spricht, daß 30 und 60 min nach oraler Applikation keine größeren Blutdruck-Schwankungen als ± 5 mmHg auftraten. Im Vergleich hierzu findet sich bei den lungenkranken Patienten ein systolischer Blutdruck-Abfall um -10,7 %, der sich bei den 4 Asthmatikern mit durchschnittlich -14,3 % ausdrückt. Das Durchschnittsalter lag bei dieser Gruppe bei 57,2 Jahren. Da jedoch obstruktive Erkrankungen der Atemwege in den meisten Fällen mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, wird verständlich, daß sich bei dem Kollektiv der 12 Lungenkranken die spasmolytische Wirkung von Aethylpapaverin stärker in einem Absinken des Blutdrucks ausgedrückt hat.

Die Abnahme der spirografischen Werte kann damit zusammenhängen, daß die Patienten nach mehrmaligem Ausführen des Atemstoßtestes deutliche subjektive und objektive Ermüdungserscheinungen mit Frequenzanstieg zeigten, und so konnte der Atemstoßtest nicht mehr in der vollen Stärke ausgeführt werden. Deshalb wurden zwischen den einzelnen Tests 2 - 5 min Ruhepause abgewartet. Aus Abb. 5 wird das Blutdruck-Verhalten nach Gabe von Aethylpapaverin im Vergleich zu anderen koronarwirksamen Substanzen ersichtlich. Es zeigt sich, daß der Blutdruck-Abfall in den gleichen Größenordnungen auftritt, besonders im Vergleich zu Verapamil, welches ebenfalls über eine gefäßerweiternde Wirkung verfügt. (4,18)

Von den Patienten, bei denen eine Verminderung der ventilatorischen Größen gemessen wurde, wurden keinerlei Atembeschwerden im Sinne einer Bronchokonstriktion angegeben, so daß eine Abnahme, die über der 10%-Grenze lag, wahrscheinlich durch die Veränderung der Kreislaufverhältnisse eingetreten ist.

Im Vergleich zu den anfangs erwähnten β -Rezeptoren-Blockern tritt bei diesen neben der spirografisch ermittelten Ventilationseinschränkung (10, 11) auch eine subjektive Verschlechterung auf (11). Zu erwähnen ist auch hier, daß bei Lungengesunden keine Veränderung der ventilatorischen Größen eintrat.

In Abb. 6 wird die Veränderung der Vitalkapazität unter Aethylpapaverin im Vergleich zu coronarerweiternden Substanzen und zu β -Rezeptoren-Blockern dargestellt. Es fällt eine wesentlich geringere Nebenwirkung (neben KÖ592 und Propranolol) auf. (11, 13) Da die Intensität der Wirkung auch noch von dem vor dem Versuch bestehendem Bronchospasmus abhängt, (13) und somit Schwankungen unterliegt, kann festgestellt werden, daß bei den vorliegenden Ergebnissen die Veränderungen der ventilatorischen Größen nur von geringer Bedeutung sind. Bei den Nebenwirkungen fällt der relativ hohe Prozentsatz (52,4 %) an Müdigkeit und Schwindel auf, was auf die Kreislaufeinwirkungen zurückzuführen sein dürfte. Die Magenunverträglichkeit (16,6 %) wird nach Gabe von β -Rezeptoren-Blockern ebenfalls beschrieben. (14, 22, 30) Eine Korrelation von Magenunverträglichkeit und Abnahme der ventilatorischen Funktion läßt sich nicht feststellen, bei den 6 Fällen wird die 5%-Grenze bezogen auf den Ausgangswert nicht überschritten. Lediglich der Blutdruck ist mit systol. -10,9 % und diastol. -5,2 % etwas stärker abgefallen, was für ein Zusammenwirken von Magenunverträglichkeit und Kreislaufbeeinflussung sprechen kann. Da eine direkte Wirkung auf die Bronchialmuskulatur nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, ist anzunehmen, daß das Präparat

vorwiegend auf den Tonus anderer glattemuskulärer Organe (Splanchnikusgebiet) einwirkt, und so zu einer Blutdrucksenkung führt.

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei 30 Gesunden und 12 Patienten mit obstruktiven Erkrankungen der Atemwege wurde Aethylpapaverin in einer Dosis von 1000 mg, das entspricht der doppelten therapeutischen Einzeldosis, oral gegeben. Zur Beurteilung der Wirksamkeit auf die Bronchialmuskulatur wurde als Kriterium, an Hand des Atemstoßtestes mit dem Vitalografen, die F.V.C., die F.M.F. und das F.E.V. gemessen. Außerdem wurde das Blutdruckverhalten kontrolliert.

Es zeigte sich bei der Gruppe der 30 Gesunden keine nennenswerte Änderung der ventilatorischen Größen, sowie des Blutdruckverhaltens. Bei den Lungenkranken konnte eine geringfügige Abnahme der oben aufgeführten Größen festgestellt werden, die sich um 10 % bewegen, so daß man von einer schwachen, jedoch nicht signifikanten bronchokonstriktorischen Wirkung des Medikamentes sprechen kann. Dieser Effekt wird damit zu erklären versucht, daß Papaverin und seine Derivate in höherer Dosierung β -Rezeptoren-blockierende Wirkungskomponenten besitzen. (9) Weiterhin wurde festgestellt, daß Aethylpapaverin in der doppelten therapeutischen Einzeldosis bei lungenkranken Patienten eine systolische Blutdrucksenkung um -10,7 % und diastol. um -5,7 % hervorruft. Der Blutdruckabfall wird mit der Wirkung des Präparates auf die gesamte glatte Muskulatur in Zusammenhang gebracht.

Diese Nebenwirkungen auf die ventilatorischen und kreislaufdynamischen Fraktionen sind jedoch deutlich geringer ausgeprägt, als dies bei anderen β -Rezeptoren-Blockern der Fall ist.

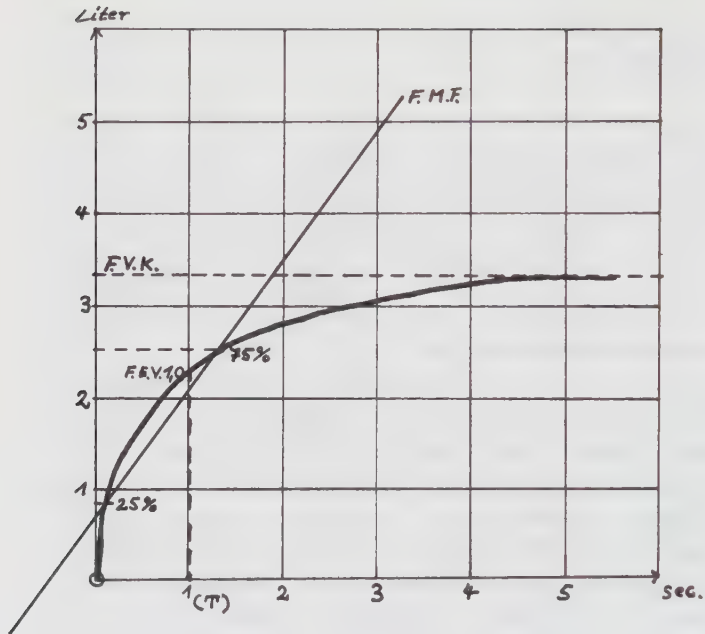


Abb. 1 : Atemstoss-Vitalogramm.

F.V.C. = Forcierte Vitalkapazität

F.M.F. = Forcierte mittlere expiratorische Fluss-Rate
nach Leuallen und Fowler

F.E.V.₁ = Forciertes expiratorisches Volumen, über den
Zeitraum von einer sec. (Tiffenau-Wert)

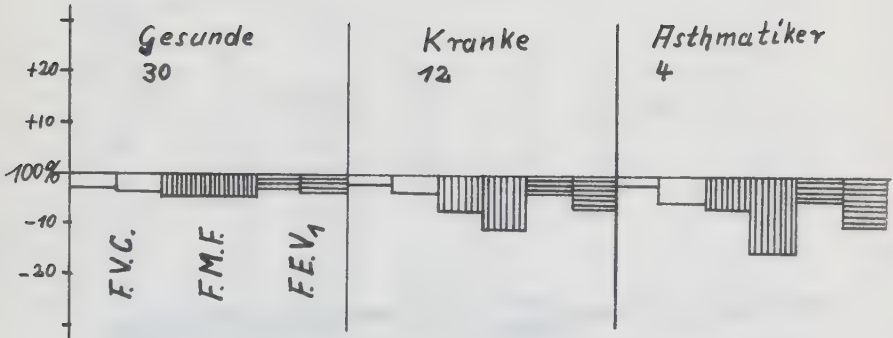


Abb. 2 : Wirkung auf die Atmung.

Die Abb. zeigt das Verhalten der 3 registrierten Lungenfunktionswerte bei 30 Gesunden, 12 Lungenkranken und 4 Asthmatikern 30 und 60 min. nach oraler Applikation von 1000 mg Aethylpapaverin, bezogen auf den mit 100% gesetzten mittleren Ausgangswert.

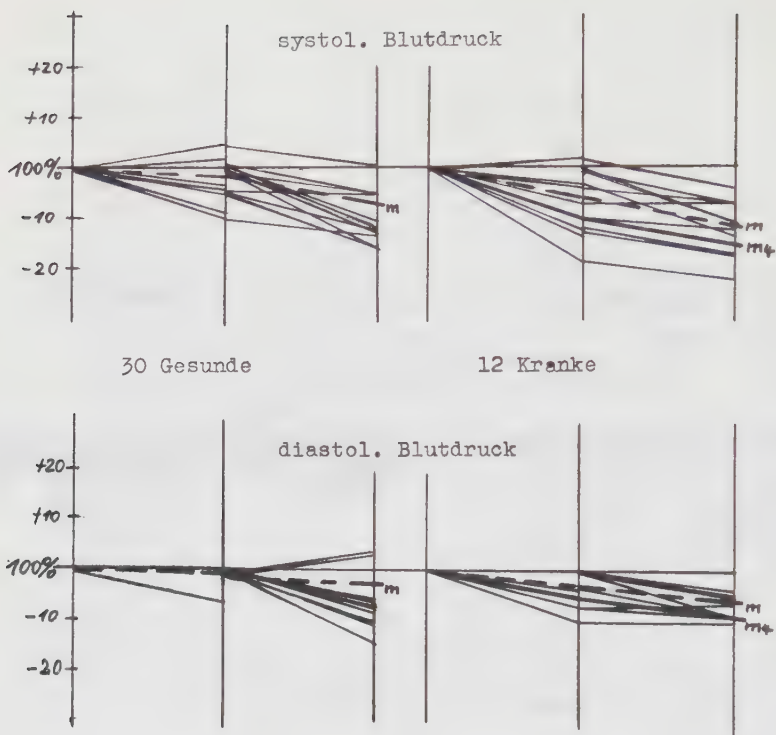


Abb. 3 : Wirkung auf den Kreislauf.

Die Abb. zeigen die Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdruckes bei 30 Gesunden und 12 Kranken 30 und 60 min. nach Appl. von Aethylpapaverin, bezogen auf den mit 100% gesetzten mittleren Ruhewert. Gestrichelte Linie = Mittelwert (m).

Durchgezogene Linie = Mittelwert der Gruppe der 4 Asthmatiker (m₄).

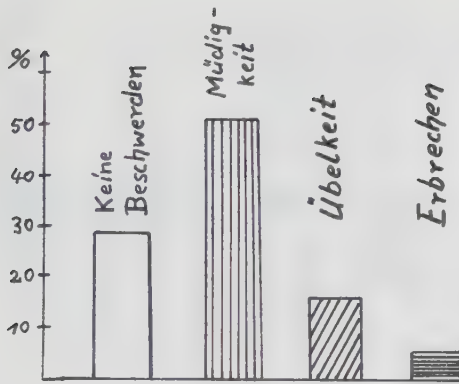


Abb. 4 : Verträglichkeit.

Die Abb. gibt die Häufigkeit der Nebenwirkungen in % an, bei 42 Patienten unter der Medikation von 1000 mg Aethylpapaverin.

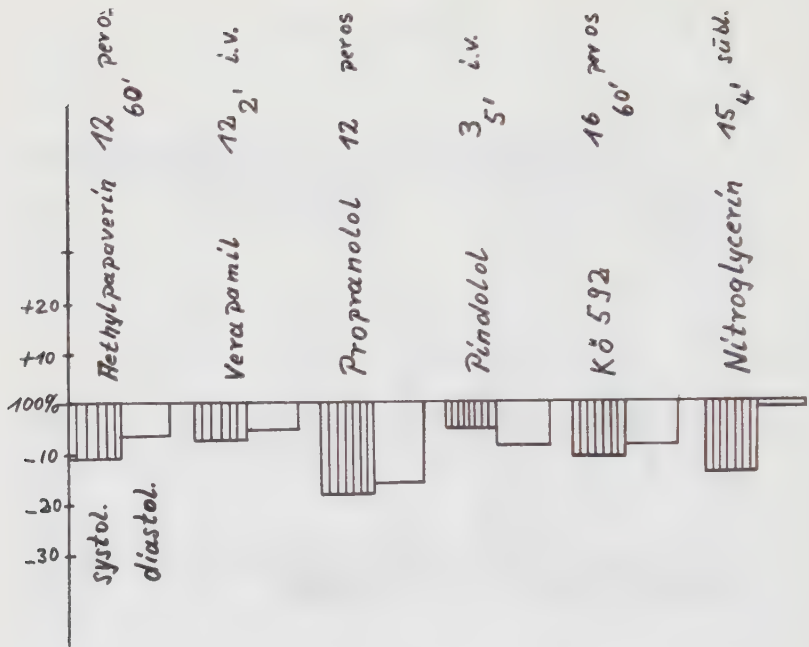


Abb. 5

Die Abbildung zeigt das Absinken des systolischen und des diastolischen Blutdruckes unter der Medikation von Aethylpapaverin im Vergleich zu anderen koronarwirksamen Substanzen.

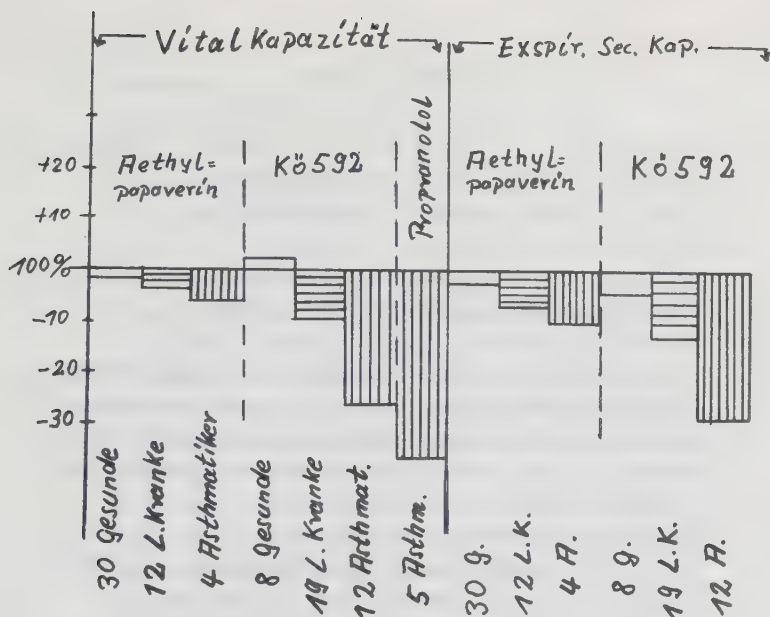


Abb. 6

In der Abbildung werden jeweils Vitalkapazität und expiratorische Sekunden-Kapazität von Aethylpapaverin und Kö 592 bei ähnlichen Kollektiven von Gesunden, Lungenkranken und Asthmatikern verglichen. Zusätzlich wird die Vitalkapazität unter Propranolol aufgeführt.

Applikationsform:

Aethylpapaverin 1000 mg per os

Kö 592 10 mg i.v.

Propranolol 5 % Aerosol

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHLQUIST, R.P.
A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153:586-600, 1948
2. BERKESY, L.
Klinische Erfahrungen mit Perparin.
Therapie der Gegenwart 73:55-58, 1932
3. BEHRENBECK, D.W. et al.
Untersuchungen zur Therapie der pulmonalen Hypertonie kardialer, pulmonaler und vaskulärer Genese mit wiederholten Druckmessungen in der Art. pulm. Verhandl. der Deutsch. Gesellsch. für innere Med. 75:443-445, 1969
4. BRITTINGER, W.D. et al.
Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die blutdrucksenkende Wirkung von Verapamil.
Deutsche Med. Wochenschr. 95:1871-1877, 1970
5. DEBELIC, M.
Orientierende Lungenfunktionsprüfung in der Praxis.
Diagnostik 3:173-176, 1970
6. EHRHART / RUSCHIG
Arzneimittel, Verlag Chemie, Auflage 2, Band 2:66, 1971
7. FLECKENSTEIN, A., KAMMERMEIER, H., DÖRING, H.J., FREUND, H.J.
Zum Wirkungsmechanismus neuart. Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril.
Zeitschrift für Kreislaufforschung 56:716-723, 1967
8. GOLLWITZER-MEIER, K.
Klinische Wochenschrift 19:580, 616, 1940
9. GRÜN, G., HAASSTERT, H., DÖRING, H., KAMMERMEIER, H., FLECKENSTEIN
Äthylpapaverin, ein Koronardilatator mit β -Rezeptoren-blockierenden und antifibrillatorischen Myocardeff.
Arzneimittelforschung 18:381-388, 1968

10. HAAN, D.
Beta-Rezeptoren-Blockade
Kreislauf-Bücherei 23:41ff., 1967
11. HAMM, J., HUNEKOHL, E., SCHMIDT, A.
Wirkungen eines adrenergischen Beta-Rezeptoren-blockers (Kö592) auf die Atmung.
Klinische Wochenschrift 48:457-464, 1970
12. HAUSCHILD, GÖRISCH
Einführung in die Pharmakologie u. Arzneiverordnungsl.
2. Auflage, Leipzig: 285-287, 392-396 1961
13. HERXHEIMER, H. u. LANGER, I.
Untersuchungen über die bronchokonstriktorische
Wirkung des Beta-Rezeptoren-Blockers Propranolol
bei Meerschweinchen u. Pat. mit Asthma bronchiale.
Klinische Wochenschrift 45:1149-1153, 1967
14. HOHL, O., BERNHARDT, D., KENTSCHKE, G., METZGER, R.
Ein neues koronarwirksames Pharmakon.
Therapiewoche 36:1653, 1969
15. ISSEKUTZ, B., NYARY, A., BOTZ, E.
Über die Wirkung der synthetischen Papaverinderivate.
Arch. exp. Pharmacol. 164:173-189, 1932
16. ISSEKUTZ, B., LEINZINGER, M., DIRNER, Z.
Über die Wirkung der synthetischen Papaverinderivate.
Arch. exper. Pharmacol. 164:158-172, 1932
17. KAMBUROFF, P. L., GÜNTHER, W., STEINMETZ, H.
Lungenfunktionsprüfungen in der Praxis.
Fortschritte der Medizin 88:1244-1248, 1970
18. KLENSCH, H., JUZNIC, G.
Ausmass und Relation von Blutdrucksenkung, peripher-
haemodynamischer Entlastung des Herzens und Ver-
minderung der koronaren Perfusion nach therapeuti-
schen Gaben von Nitroglycerin.
Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 14:982-984, 1964
19. KÜHLER, M.
Pharmakol. Wirkung einer β -rezept. blockier. Substanz
(LB-46) auf die Hämodynamik.
Zeitschrift für Kreislaufforschung 59:708-719, 1970

20. LANG, E., HAAS, W., HECK, J.
Zur klinischen Pharmakologie der Beta-Sympathikolyse. Eine vergleichende Prüfung von LB46 und Propranolol.
Medizinische Klinik 65:2206-2210, 1970
21. LANGECKER, H., STARKENSTEIN, E.
Über die pharmakologische Wirkung einiger neuer Papaverinderivate.
Klinische Wochenschrift 49:2257-2260, 1931
22. LEY, H., OHLEN, J., RICHTHOFEN, W.
Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen mit einem Beta-Sympathikolytikum (Visken).
Münchener Medizinische Wochenschrift 112:2183-2186
1970
23. LYDTIN, H.
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde
Beta-Rezeptorenblocker, Sonderabdruck.
Springer-Verlag dreissigster Band: 119-136, 1970
24. MEIER, J., LYDTIN, H., ZÖLLNER, N.
Über die Wirkung von adrenergen -Rezeptorenblockern auf ventilatorische Funktionen bei obstruktiven Lungenkrankheiten.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 91:145-147, 1966
25. MAIER, J.
Präoperative Lungenfunktionsprüfung mit dem "Vitalographen".
Wiener Med. Wochenschrift 121:624-626, 1971
26. MEESMANN, W., AMANN, L.
Nitrit-Therapie der Stenokardie.
Deutsche Med. Wochenschrift 96:1444-1448, 1971
27. PAL, J.
Über Perparin, eine papaverinartige neue Verbindung.
Klinische Wochenschrift 10:2261-2262, 1931
28. POWELL, C., SLATER, I.
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloroanalogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 122:480-488, 1958

29. ROSENKRANZ, K.A.

Sympathikotone Fehlregulation und ihre Behandlung durch Beta-Sympathikolytika.

Die therapeutische Anwendung -sympathikolytischer Stoffe. 4. Rothenburger Gespräch.

Schattauer Verlag: 235-247, 1972

30. STROBACH, R.

Klinische Erfahrungen mit Baxacor, einem neuen Koronartherapeutikum.

Der praktische Arzt 24:68-85, 1970

LEBENSIAUF

Am 16. November 1942 wurde ich, Manfred Peter Georg Schwerin, als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Hans Heinrich Schwerin, und dessen Ehefrau Dr. med. Maria, geb. Hespers, in Königsberg geboren.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Meeder. Von 1952 bis 1962 besuchte ich das Humanistische Gymnasium in Coburg, das ich mit der Hochschulreife abschloss. Von 1962 bis 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Im Sommer-Semester 1964 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Am 17. Juli 1966 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung. Im Winter-Semester 1966/67 war ich an der Universität Innsbruck und im Sommer-Semester 1967 an der Universität Wien immatrikuliert. Vom Winter-Semester 1967/68 bis zum Winter-Semester 1969/70 war ich an der Universität Erlangen-Nürnberg immatrikuliert. Hier bestand ich am 16. Februar 1970 die ärztliche Prüfung. Am 7. Juni 1971 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit dieser Zeit befinde ich mich als Assistenzarzt in der Ausbildung.

Manfred Schwerin

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990